

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210105.1123.006.html\(2021-01-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210105.1123.006.html(2021-01-05))

不同尿 AD7c-NTP 水平的体检人群血尿酸水平与胰岛素抵抗的关系*

张玉蓉¹, 方堃^{1△}, 王芳¹, 赵圆宇², 杨平¹, 李磊¹, 吴燕¹, 刘阳¹, 蔡志龙¹, 侯彬¹

(四川省科学城医院:1. 检验科;2. 病理科, 四川绵阳 621900)

[摘要] **目的** 探讨不同尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)水平的受试者血尿酸(BUA)水平和胰岛素抵抗(IR)之间的关系。**方法** 选取该院检测尿 AD7c-NTP 的体检者 1 185 例,采用全自动酶标分析仪[酶联免疫吸附试验(ELISA)法]及全自动生化分析仪分别检测尿 AD7c-NTP 和 BUA、空腹血糖(FPG)及肝功能相关指标。并根据受试者意愿抽取 142 份血清标本,其中 AD7c-NTP 正常(<1.50 ng/mL)29 份和升高(≥ 1.50 ng/mL)113 份,检测空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** AD7c-NTP 升高组($n=196$)BUA 水平(中位值 $348 \mu\text{mol/L}$)高于 AD7c-NTP 正常组($n=989$, 中位值 $333 \mu\text{mol/L}$),差异有统计学意义($U=2.21, P<0.05$)。多元逐步回归分析发现,FPG、ALT 等 6 个变量对 BUA 水平有明显的影响($P<0.05$);FPG、FINS 水平及 HOMA-IR 升高组的 BUA 均高于该指标正常组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);而 FPG 正常,HOMA-IR 升高的窗口期受试者 BUA 水平较 FPG 正常 HOMA-IR 正常受试者升高($t=2.03, P<0.05$)。**结论** 高尿酸可加重糖代谢损伤,BUA 水平升高是 IR 前期预警。

[关键词] 血尿酸;胰岛素抵抗;阿尔茨海默病相关神经丝蛋白;人口健康检查

[中图分类号] R749.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1672-04

Relationship between serum uric acid level and insulin resistance in population undergoing physical examination with different levels of urine AD7c-NTP*

ZHANG Yurong¹, FANG Kun^{1△}, WANG Fang¹, ZHAO Yuanyu², YANG Ping¹,

LI Lei¹, WU Yan¹, LIU Yang¹, CAI Zhilong¹, HOU Bin¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Sichuan Science City Hospital, Mianyang, Sichuan 621900, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between blood uric acid level (BUA) and insulin resistance (IR) in the subjects with different levels of urine Alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP). **Methods** A total of 1 185 persons undergoing the physical examination with AD7c-NTP detection in this hospital were selected. The blood biochemical indicators such as AD7c-NTP, BUA, fasting plasma glucose (FPG) and aminotransferases were detected by adopting the automatic enzyme labeling analyzer (ELISA method) and automatic biochemical analyzer, respectively. According to the subject's wish, 142 serum samples were extracted, in which 29 samples were normal AD7c-NTP (<1.50 ng/mL) and 113 samples were increase (≥ 1.50 ng/mL). Then the fasting insulin (FINS) was detected and HOMA-IR was calculated. **Results** The BUA level in the AD7c-NTP increase group ($n=196$) was median $348 \mu\text{mol/L}$, which was higher than $333 \mu\text{mol/L}$ in the AD7c-NTP normal group ($n=989$), and the difference was statistically significant ($U=2.21, P<0.05$). The multiple stepwise regression analysis revealed that the six variables such as FPG and aminotransferases had significant effect on BUA value ($P<0.05$). The FPG, FINS and BUA levels in the HOMA-IR increase group were higher than those in the this indicator normal group, but their differences were not statistically significant ($P>0.05$). In the subjects with normal FPG and HOMA-IR increase during the window period, the BUA level was increased ($t=2.03, P<0.05$). **Conclusion** Hyperuricemia aggravates the glucose metabolism injury and the increase of BUA level is a prophase early warning of IR.

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81400806);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ402)。作者简介:张玉蓉(1973-),副主任技师,本科,主要从事生化免疫研究。△ 通信作者, E-mail:625256603@qq.com。

[Key words] blood uric acid; insulin resistance; Alzheimer-associated neuronal thread protein; population health examination

阿尔茨海默病(AD)是一种主要表现为认知、记忆及理解能力下降的重要的老年性疾病。AD 发病机制复杂,与代谢综合征、胰岛素抵抗(IR)和 APOE 基因型具有明显相关性^[1];有研究显示,AD 相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)与 AD 主要病理特征神经纤维缠结(NFTs)有关,尿液 AD7c-NTP 水平与 AD 呈正相关,并将其用于 AD 临床辅助诊断^[2-3]。本研究前期调查了 1 185 例体检者(年龄 22~96 岁)的尿 AD7c-NTP 水平及其分布,发现尿 AD7c-NTP 水平升高人群血尿酸(BUA)水平较尿 AD7c-NTP 正常者升高;除年龄外,女性组尿 AD7c-NTP 值与 BUA 水平呈正相关。代谢综合征是一组复杂的代谢紊乱症候群,包含 BUA、血糖、血脂等代谢异常。流行病学证据表明,AD 与糖尿病关联,AD 患者大脑内 IR 分子机制、糖尿病启动,对加速 AD 进展有明显作用^[4]。BUA 可浓度依赖性地损伤神经细胞,增强 β 淀粉样肽对神经细胞的损伤^[5]。BUA 是否参与 AD 发生早期与 IR 有关。本研究从该体检人群中抽取 113 例尿 AD7c-NTP 升高(尿 AD7c-NTP \geq 1.50 ng/mL)和 29 例尿 AD7c-NTP 正常(尿 AD7c-NTP $<$ 1.50 ng/mL)体检者血清,进一步测定胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),评价胰岛素功能,探讨社区体检人群尿液 AD7c-NTP 水平、HOMA-IR 和 BUA 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 3 月至 2018 年 3 月本院体检中心体检者 1 185 例,年龄 22~96 岁,呈偏态分布,中位年龄 67(60,77)岁,男 620 例,女 565 例。本研究经医院伦理委员会批准并取得了受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 试剂和仪器

血液生化指标采用贝克曼 BECKMAN COULTER DXC 800(美国)系统检测。空腹胰岛素(FINS)采用罗氏系统 Roche cobas e 601 化学发光仪(瑞士)测定,尿 AD7c-NTP 检测试剂购自深圳安群生物工程公司(中国),采用安图 Autobio 全自动酶免分析仪(中国)酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,均严格按说明操作测定。

1.2.2 血液生化指标检测

使用 BD 公司(美国)促凝管采集 1 185 例体检者清晨空腹静脉血 3 mL,抽血后 1 h 内 3 000 r/min 离心 7 min 分离血清。自动生化分析仪测定血液尿素氮(BUN)、肌酐(CR)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、BUA、空腹血糖(FPG)、胆固醇(TC)、

三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)水平。

1.2.3 尿 AD7c-NTP 检测

取 1 185 例体检者中段新鲜晨尿,离心,4℃保存不超过 1 周。AD7c-NTP 诊断界点为 1.50 ng/mL(说明书提供)。

1.2.4 FINS 检测

1 185 例体检者中 AD7c-NTP \geq 1.50 ng/mL 196 例(AD7c-NTP 升高组),AD7c-NTP $<$ 1.50 ng/mL 989 例(AD7c-NTP 正常组),根据受试者意愿留取 142 份血清标本(AD7c-NTP 升高 113 例、正常 29 例),-80℃保存 6 个月后,测定 FINS,计算 HOMA-IR(HOMA-IR=FPG \times FINS/22.50)^[6],采用中国人 HOMA-IR 诊断界值 2.69^[7]。

1.3 统计学处理

数据采用 MedCalc V.14.0 和 SPSS19.0 软件进行统计分析。Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,非正态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异,正态分布的计量资料采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 等级相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD7c-NTP 正常和升高组 BUA 水平比较

AD7c-NTP 正常组 989 例,BUA 中位值 333 μ mol/L;AD7c-NTP 升高组 196 例,BUA 中位值 348 μ mol/L。AD7c-NTP 升高组 BUA 水平明显高于 AD7c-NTP 正常组($U=2.21, P<0.05$)。

2.2 多重逐步回归分析影响 BUA 水平的相关因素

以 BUA 为因变量,BUN、CR、FPG、TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT、ALP、TC、TG、HDL、LDL 为自变量进行多重逐步回归分析。结果显示,FPG、ALT、CR、TG、HDL 及 ALP 6 个变量对 BUA 水平存在影响,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 BUA 与糖代谢有关标志物的关系

FPG、FINS 及 HOMA-IR 升高组的 BUA 均高于正常对照组。按 FPG 水平将 1 185 例受检者分为血糖升高组(FPG \geq 6.11 mmol/L, $n=312$)和血糖正常组(FPG $<$ 6.11 mmol/L 组, $n=873$),其 BUA 水平比较差异无统计学意义($Z=1.73, P=0.08$)。留取的 142 份血清标本中 FINS 升高组[FINS \geq 10 μ U/mL, $n=56$]和正常组(FINS $<$ 10 μ U/mL, $n=86$) BUA 水平比较,差异无统计学意义($t=1.98, P=0.05$);HOMA-IR 升高组($n=57$)与 HOMA-IR 正常组($n=85$) BUA 水平比较,差异无统计学意义($t=1.44, P=0.15$);FPG 升高 HOMA-IR 升高组($n=$

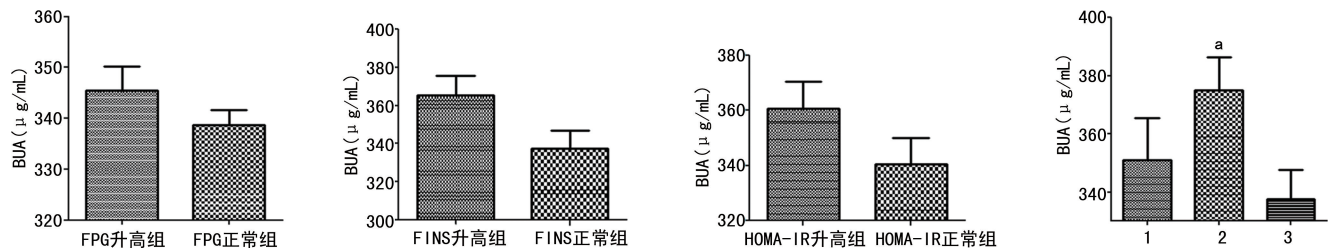
34)与 FPG 正常 HOMA-IR 升高组(排除 19 例有糖尿病史或接受过糖尿病治疗者, $n=23$)BUA 水平比较,差异无统计学意义($t=1.32, P=0.19$);但 FPG

正常 HOMA-IR 升高组($n=23$)BUA 水平明显高于 FPG 正常 HOMA-IR 正常组($n=66$),且差异有统计学意义($t=2.47, P=0.02$),见图 1。

表 1 回归系数和共线性诊断

模型	非系数标准化		标准系数		t	P	B 的 95%CI		共线性统计量	
	B	标准误差	试用版				下限	上限	容差	VIF
(常量)	255.04	20.90	—	—	12.20	<0.01	214.03	296.05	—	—
CR	1.20	0.09	0.39		14.50	<0.01	1.03	1.36	0.95	1.05
HDL	-28.47	5.90	-0.13		-4.82	<0.01	-40.05	-16.88	0.90	1.11
ALT	0.71	0.16	0.12		4.52	<0.01	0.40	1.02	0.93	1.08
TG	9.27	2.41	0.11		3.85	<0.01	4.55	13.99	0.88	1.13
FPG	-4.77	1.61	-0.08		-2.96	<0.01	-7.94	-1.61	0.92	1.09
ALP	-0.27	0.11	-0.07		-2.52	0.01	-0.48	0.06	0.97	1.03

—:此项无数据。



1:FPG 升高 HOMA-IR 升高组($n=34$);2:FPG 正常 HOMA-IR 升高组($n=23$);3:FPG 正常 HOMA-IR 正常组($n=66$);^a: $P<0.05$,与 FPG 正常 HOMA-IR 正常组比较。

图 1 BUA 水平与糖代谢有关标志物的关系

3 讨论

既往研究证实,高尿酸血症(HUA)不仅是痛风和肾结石的独立风险因素,与糖代谢紊乱及其他代谢综合征也密切相关^[8-9],BUA 升高是糖尿病发生的危险因素^[10]。BUA 与 FPG 呈正相关,进一步的糖耐量的纵向研究显示,高尿酸可加重糖代谢的损伤。本研究结果发现,AD7c-NTP 升高组 BUA 水平较 AD7c-NTP 正常组 BUA 水平升高($P<0.05$)。BUA 与血液生化指标多重逐步回归分析的结果显示,FPG、ALT 等 6 个变量对 BUA 水平均有影响,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

本研究进一步探讨了尿 AD7c-NTP 正常和升高人群的糖耐量和 BUA 水平的关系。发现 FINS $\geq 10 \mu\text{U}/\text{mL}$ 的升高组,其 BUA 水平高于 FINS $<10 \mu\text{U}/\text{mL}$ 的正常组,但差异无统计学意义($P=0.05$),与文献^[11-13]报道相似。提示 HUA 患者糖代谢调节水平降低,易发生糖代谢紊乱。

IR 是联系糖尿病与 AD 的共同分子机制。IR 状态是糖尿病的前期^[14]。在糖尿病前期,HUA 患者存在明显 IR。NISKANEN 等^[15]提出高 BUA 水平是发生高胰岛素血症的危险因素,并先于高胰岛素血症而存在。本研究发现,在 FPG $<6.11 \text{ mmol}/\text{L}$ 的情况下,HOMA-IR 升高受检者的 BUA 水平明显高于

HOMA-IR 正常受检者。所以在高血糖与高胰岛素出现之间提供了一个重要窗口期,即血糖水平正常的情况下 HOMA-IR 升高,但应排除受检者有糖尿病史或接受过糖尿病治疗的个体,以避免错误解读。

窗口期受检者 FPG 正常 HOMA-IR 升高组与 FPG 正常 HOMA-IR 正常组相比,BUA 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。在未出现高血糖的临床症状前,HOMA-IR 和 BUA 水平均出现了升高,但 HOMA-IR 还未常规应用于临床,提示可以利用常规检测项目 BUA 作为监测指标。BUA 标本易采集,创伤小,更经济。目前临床诊断 AD 主要依赖于神经心理学评分和标志物检测。神经心理学评分方法主观性太强^[3];生物标志物如 A β 蛋白来源于脑脊液(CSF),CSF 取材不方便,患者不易接受^[16]。对于 AD 特别是早期 AD 的检测筛查而言,寻找血液、尿液等较易获取标本中的标志物尤为重要。在 AD 的早期阶段,尿 AD7c-NTP 诊断准确率不是很高,灵敏度仅为 48.60%,特异度为 90.70%^[3]。所以是否将尿 AD7c-NTP 作为轻度认知功能障碍(MCI)的早期标志物仍待证实。

本实验也有一些局限性:FINS 检测中,AD7c-NTP 正常组标本量较少。ELISA 检测尿 AD7c-NTP,以尿液作为检测样品的剔除标准需进一步规

范^[17],报告方式也需按照本地区正常参考区间范围。

综上所述, BUA 水平升高可能会导致 IR。通过社区体检人群中的 BUA 与尿液中的 AD7c-NTP 水平调查,表明 BUA 可能参与了 AD 的发生、发展,可为临床提供新的思路,具体机制,将做进一步研究。本课题研究结果提示,人们关注自身 BUA 水平,正确认识 HUA 的危害,重视窗口期个体监测 BUA,抑制 IR,预防高胰岛素血症和糖尿病,可获得更加健康的生活。在 AD 的治疗过程中,可将 BUA 及其一些相互作用因素一起考虑,而非单纯地针对 A β 蛋白进行治疗。

参考文献

- [1] PAVLIK V, MASSMAN P, BARBER R, et al. Differences in the association of peripheral insulin and cognitive function in non-diabetic Alzheimer's disease cases and normal controls [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2): 449-456.
- [2] ZHANG J, ZHANG C H, LI R J, et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(1): 153-159.
- [3] 王蓉, 姬志娟, 盛树力, 等. 阿尔茨海默病尿神经丝蛋白检测方法的建立及其临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(1): 46-50.
- [4] 尹非, 李雪晨, 叶菲. 高尿酸血症与代谢综合征研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(6): 487-499.
- [5] DESIDERI G, GENTILE R, ANTONOSANTE A, et al. Uric acid amplifies a β amyloid effects involved in the cognitive dysfunction/dementia: evidences from an experimental model in vitro [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 232(5): 1069-1078.
- [6] 莫清萍, 丘小汕, 余慕雪, 等. 早期营养干预对小于胎龄大鼠胰岛 β 细胞功能和形态的影响 [J]. *新医学*, 2012, 43(11): 783-787.
- [7] JAYANTHI R, SRINIVASAN A R, HANIFAH M, et al. Associations among insulin resistance, triacylglycerol/high density lipoprotein (TAG/HDL ratio) and thyroid hormone levels: a study on type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 Suppl 1: S121-126.
- [8] 罗春华, 杨绍玉, 龚峰, 等. 宜昌市职业人群高尿酸血症流行病学调查及其与代谢综合征的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 10(19): 3250-3253.
- [9] 陈玉柱, 方志峰, 唐振柱, 等. 基于主成分回归分析的尿酸与相关影响因素研究 [J]. *中国卫生统计*, 2016, 33(3): 382-388.
- [10] ALKHATEEB E, ALTHAHER A, ALKHATEEB M, et al. Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(3): 859-865.
- [11] WANG T, BI Y, XU M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese [J]. *Endocrine*, 2011, 40(1): 109-116.
- [12] VIAZZI F, LEONCINI G, VERCELLI M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(34): 126-128.
- [13] BHOLE V, CHOI J W, KIM S W, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study [J]. *Am J Med*, 2010, 123(10): 957-961.
- [14] ZHONG Y, MIAO Y, JIA W P, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and cognitive decline in older cohort [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1): 8-14.
- [15] NISKANEN L, LAAKSONEN D E, LINDSTRÖM J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 709-711.
- [16] GOODMAN I, GOLDEN G, FLITMAN S, et al. A multi-center blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2007, 8(1): 21-30.
- [17] 潘逸茹, 喻红之, 薛惠君, 等. 上海地区中老年男性晨尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(4): 62-64.